

Christa Roswitha Märkle  
Dr. med.

## **Kombinierte Ligandohistochemie und DNA-Zytometrie bei malignen Pleuraergüssen**

Geboren am 26.12.1959 in Donaueschingen  
Reifeprüfung am 08.05.1990 in Mannheim  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1991 bis SS 1998  
Physikum am 06.09.1993 an der Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Sinsheim  
3. Staatsexamen am 05.05.1998 an der Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. K. Kayser

In dieser prospektiven Studie wurde in malignen Pleuraergüssen die Expression von Bindungsstellen der Tumorzellen für Sarkolektin, Progesteron, Östradiol, Testosteron und einem Calcyclin-spezifischen Antikörper in Zusammenhang mit der DNA-Analyse (statische Zytometrie) sowie ausgewählte klinische Daten der betroffenen Patienten ausgewertet. Die Meßtechnik wurde anhand von 50 luftgetrockneten und alkoholfixierten Ausstrichen durchgeführt. Die Ergußproben stammten von nicht selektiv ausgewählten Patienten mit den Diagnosen Pleuramesotheliom oder Pleuritis carcinomatosa, die sich zwischen dem 01.05.1995 und dem 30.06.1996 in der Thoraxklinik Heidelberg befanden. Mit dem Ziel einer präzisen zellulären und zytologischen Klassifikation zur Unterstützung der oftmals sehr schwierigen Diagnosefindung und Prognoseeinschätzung wurden die Daten auf statistische Zusammenhänge hin untersucht und in Relation zur Überlebenszeit gesetzt.

Ein Pleuraerguß trat bei allen Patienten mit Pleuramesotheliomen vor (9/10) oder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Pleuramesothelioms auf. Im Gegensatz dazu wurden die metastatisch bedingten Pleuraergüsse beim Mammakarzinom in 4 von 9 Fällen innerhalb von 5 Jahren, in 5 von 9 Fällen mehr als 5 Jahre nach Erstdiagnose festgestellt.

Die Pleuramesotheliome zeigten die höchsten S-phasen-Werte (12,4%), die Mammakarzinome die niedrigsten S-phasen-Werte (10,7%). Die größten Kernflächen (38,4  $\mu\text{m}^2$ ) und Zytoplasmaflächen (195  $\mu\text{m}^2$ ) sowie den höchsten Prozentsatz an Tumorzellen mit INF >5c fanden sich beim Bronchialkarzinom.

Die stärksten Bindungskapazitäten wurden für das immobilisierte Testosteron gefunden, die schwächsten für Calcyclin. Den stärksten Schwankungen war die intrazytoplasmatische Bindung des Sarkolektins unterworfen mit der stärksten Färbeintensität (17,3%) bei metastasierenden Malignomen und der geringsten Intensität bei den Pleuramesotheliomen (10,0%). Statistisch signifikant korreliert die 5c exceeding rate mit dem immunreaktiven Score von Sarkolektin und von Calcyclin.

Als prognostisch günstig erwies sich die weibliche Geschlechtszugehörigkeit, die späte Ausbildung eines malignen Pleuraergusses, die Diagnose einer Pleuritis carcinomatosa sowie die Pleurodesebehandlung. Die zytophotometrisch erfaßten Daten standen ebenfalls in Zusammenhang mit der Prognose der Patienten. Für das Überleben prognostisch ungünstig erwiesen sich ein hoher INF-Wert, eine gesteigerte 5c-exceeding rate sowie eine große Kern- und Zytoplasmafläche.

Die verwendete Technik der Immunfluoreszenzfärbung kann erfolgreich angewendet werden zur kombinierten Auswertung der DNA-Zytometrie und Ligandohistochemie bei malignen Pleuraergüssen, insbesondere zu einer genaueren Abschätzung der Überlebenszeit.